

**PENGUNAAN OBAT-OBATAN PENGINDUKSI PENYAKIT
HATI TERHADAP PASIEN GANGGUAN FUNGSI HATI DI RUMAH
SAKIT X SURAKARTA TAHUN 2013**

NASKAH PUBLIKASI



Oleh :
EKA NURUL HIKMAH
K 100 100 103

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2014

PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

Berjudul:

**PENGUNAAN OBAT-OBATAN PENGINDUKSI
PENYAKIT HATI TERHADAP PASIEN GANGGUAN
FUNGSI HATI DI RSUD Dr. MOEWARDI TAHUN 2013**

Oleh:
EKA NURUL HIKMAH
K100100103

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal: 2 Juli 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,



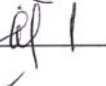

Azis Saifudin, Ph.D., Apt

Penguji :

1. Arifah Sri Wahyuni, M.Sc., Apt

2. Zakky Cholisoh, Ph.D., Apt

3. Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt

1. 
2. 
3. 

**PENGUNAAN OBAT-OBATAN PENGINDUKSI PENYAKIT HATI
TERHADAP PASIEN GANGGUAN FUNGSI HATI
DI RUMAH SAKIT X PADA TAHUN 2013**

**THE USED OF LIVER INDUCER DRUG FOR PATIENT WITH LIVER DISEASE
IN HOSPITAL X AT 2013**

Eka Nurul Hikmah*, Nurul Mutmainah

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Jl.Ahmad Yani Tromol Pos I, Pabelan Kartasura Surakarta 57102

Email : Ekanurulhikmah165@yahoo.co.id

ABSTRAK

Kerusakan hati karena obat merupakan masalah kesehatan yang serius. Salah satu faktor resikonya ialah adanya penyakit hati. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui penggunaan obat penginduksi hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati di rumah sakit x pada tahun 2013. Dalam penelitian ini menggunakan metode *non eksperimental* dengan jenis penelitian deskriptif. Data penggunaan obat didapatkan dari rekam medik pasien dilihat dari peresepan atau penggunaan obat yang diberikan. Hasil penelitian menunjukkan pasien gangguan fungsi hati masih menggunakan obat penginduksi kerusakan hati sebesar 35,32% dengan 28 jenis obat. Jenis terbanyak obat yang digunakan adalah ranitidine, seftriaxone, spironolactone, furosemide, dan parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa masih banyaknya penggunaan obat penginduksi kerusakan hati yang masih digunakan oleh pasien gangguan fungsi hati.

Kata kunci : penyakit hati, obat-obatan penginduksi hati

ABSTRACT

Liver damage from drugs is a serious health problem. One risk factor is the presence of liver disease. The purpose of this experiment is to know the used of liver inducer drug for patient with liver disease at hospital x at 2013. This was a study using non experimental methods with descriptive research type. Drug use data obtained from medical records of patients was reviewed or the use of prescription drugs given. Results showed that patient who has liver disease were still being given the drug inducer of liver damage the number of 35.32% with 28 types of drugs. The most type of medications were used ranitidine, seftriaxone, spironolactone, furosemide, and paracetamol. The results that there are many of drug liver inducer liver are still used in patients.

Key Word: liver disease, drug inducer of liver

PENDAHULUAN

Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia merupakan negara dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati (Depkes RI, 2007). Angka kejadian kerusakan hati sangat tinggi, dimulai dari kerusakan yang tidak tetap namun dapat berlangsung lama (Setiabudy,

1979). Rusaknya fungsi hati biasanya ditandai dengan menguningnya warna kulit, membran mukosa dan naikknya konsentrasi bilirubin, enzim AST, ALT dan GGT dalam darah (Lu, 1995).

Salah satu penyebab kerusakan hati adalah obat-obatan (Depkes RI, 2007). Kerusakan sel hati selain disebabkan karena virus, juga dapat disebabkan oleh obat-obatan yaitu penggunaan obat dalam jangka waktu yang lama atau juga peminum alkohol. Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *drug induced liver injury* (Sonderup, 2006). Obat penginduksi kerusakan hati semakin diakui sebagai penyebab terjadinya penyakit hati akut dan kronis (Isabel *et al.*, 2008). Hepatotoksisitas merupakan komplikasi potensi obat yang paling sering dijumpai dalam resep, hal ini mungkin dikarenakan peran hati dalam memetabolisme obat (Aithal dan Day, 1999).

Mekanisme dari *drug induced liver injury* belum diketahui secara pasti namun secara garis besar melibatkan 2 mekanisme yaitu mekanisme hepatotoksisitas langsung dan reaksi imunitas yang merugikan. Hepatotoksik langsung yaitu dengan langsung merusak hati dan reaksi lainnya dengan diubah oleh hati menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hati.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui penggunaan obat-obatan penginduksi penyakit hati terhadap pasien gangguan fungsi hati di sebuah rumah sakit X di tahun 2013 sehingga diharapkan dapat memperbaiki pelayanan kesehatan untuk menunjang kesehatan pasien gangguan fungsi hati.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan metode *non eksperimental* dengan jenis penelitian deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif melalui rekam medis pasien dan peresepan atau obat yang diberikan. Pasien gangguan fungsi hati dijadikan sebagai populasi, dan semua pasien gangguan fungsi hati yang menjalankan rawat inap dan mendapatkan terapi obat di salah satu rumah sakit x pada tahun 2013 dijadikan sebagai sampel penelitian. Alat dan bahan yang digunakan adalah catatan rekam medis dan peresepan/obat yang diberikan pada pasien gangguan fungsi hati di salah satu rumah sakit x. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 1 tahun melalui periode Januari-Desember 2013.

Metode pengambialan sampel yang digunakan adalah probability sampling. Probability sampling merupakan metode pengambilan sampel dimana subyek dan populasi memiliki peluang yang sama untuk terpilih menjadi sampel. Metode pengambialan

sampling yang digunakan adalah probability sampling. Probability sampling merupakan metode pengambilan sampel dimana subyek dan populasi memiliki peluang yang sama untuk terpilih menjadi sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien gangguan fungsi hati disebuah rumah sakit x pada tahun 2013 berjumlah sekitar 1800 pasien. Penentuan jumlah sampel ditetapkan oleh pihak rumah sakit sebanyak 100 pasien dengan beberapa ketentuan inklusi. Beragam macam diagnosis penyakit yaitu sirosis hati, hepatitis, kanker hati, perlemakan hati, abses hati, hemochromatosis, kolestatis dan jaundice merupakan penyakit gangguan fungsi hati.

Karakteristik pasien

Sebanyak 61 kasus (61%) adalah berjenis kelamin laki-laki dan 39 kasus (39%) berjenis kelamin perempuan. Dilihat dari hasil, bukan berarti laki-laki memiliki faktor resiko lebih tinggi daripada perempuan. Tidak ada hubungan jenis kelamin yang dapat dijadikan faktor resiko lebih rentan terkena penyakit hati. Secara umum resiko kematian karena gangguan fungsi hati lebih tinggi 2 kali lipat pada laki-laki dibandingkan perempuan (Guy & Petters, 2013). Banyaknya faktor yang dapat dijadikan alasan mengapa laki-laki rentan terkena penyakit hati yaitu karena memiliki kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol (Oktaviani, 2012).

Menurut WHO (1995), pembagian umur manusia terbagi menjadi masa balita (0-5 tahun), masa kanak-kanak (5-11 tahun), remaja (12-17 tahun), dewasa (18-40 tahun), tua (41-65 tahun), dan lanjut usia (≥ 65 tahun). Dari data presentase umur pasien gangguan fungsi hati di atas menunjukkan bahwa pada usia tua yaitu umur 41-65 tahun menempati jumlah terbanyak. Usia ini merupakan usia rentan organ tubuh manusia mengalami penurunan fungsi kerja organ tubuh sehingga rentan mengalami gangguan fungsi hati. Pada masa balita dapat terkena penyakit gangguan fungsi hati disebabkan karena faktor keturunan atau genetik.

Pada usia dewasa faktor yang mempengaruhi banyaknya pasien yang terkena gangguan fungsi hati selain disebabkan karena keturunan atau gen dapat juga disebabkan oleh zat-zat toksik seperti obat-obatan dan alkohol dan gaya hidup orang dewasa yang tidak sehat sehingga dapat meracuni hati (Oktaviani, 2012). Berdasarkan hasil dalam tabel 1 dilihat bahwa lama rawat inap pasien gangguan fungsi hati mayoritas selama 5-6 hari yaitu sebanyak 40 pasien (40%). Urutan kedua adalah selama 3-4 hari yaitu sebanyak 27 pasien (27%). Penatalaksanaan pengobatan dirumah sakit untuk pasien kerusakan fungsi hati adalah dengan mengurangi progresi penyakit, menghindari bahan-bahan yang dapat

menambah parah kerusakan hati, dan juga penanganan komplikasi penyakit penyerta sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Tabel 1. Karakteristik pasien gangguan fungsi hati di Instalasi Rawat Inap rumah sakit x tahun 2013

Keterangan		Frekuensi	Persen (%) n=100
Jenis Kelamin	Pria	61	61
	Wanita	39	39
Umur (tahun)	0-5	10	10
	5-11	0	0
	12-17	2	2
	18-40	23	23
	41-65	43	43
	≥ 65	22	22
Lama rawat inap (hari)	1-2	1	1
	3-4	27	27
	5-6	40	40
	7-8	12	12
	9-10	6	6
	≥10	12	12
Diagnosis	Sirosis hati	22	22
	Kanker hati	16	16
	Hepatitis	15	15
	Kolestasis	12	12
	Hemacromatosis	14	14
	Perlemakan hati	10	10
	Jaundice	6	6
	Abses hati	5	5

Diagnosa penyakit hati pada pasien gangguan fungsi hati dilihat dari diagnosa dokter pada catatan rekam medik. Diagnosis paling banyak yaitu sirosis hati sebanyak 22 pasien (22%). Kanker hati yang merupakan diagnosis penyakit kedua terbanyak karena kanker hati merupakan komplikasi dari hepatitis terutama karena virus hepatitis B, C. Hepatitis banyak disebabkan oleh virus yang terklasifikasi transmisi secara enteric. Merokok, konsumsi alkohol, dan konsumsi obat-obatan menurut Depkes RI ((2007) adalah penyebab penyakit hati.

Karakteristik obat

Tabel 2 menunjukkan karakteristik obat yang digunakan pasien selama perawatan. Penyakit hati sendiri sering disebabkan oleh virus, gaya hidup tertentu seperti konsumsi alkohol, dan obat-obatan. Bila penyakit hati dibiarkan tanpa diterapi menggunakan obat, penyakit hati dapat menyebabkan keracunan dalam darah yang dapat berlanjut pada kondisi yang lebih serius misalnya koma dan kematian.

Penggunaan obat-obatan pada pasien terbanyak adalah antibiotik. Antibiotik merupakan pilihan terapi untuk pasien dengan gangguan fungsi hati, menurut Depkes RI (2007) antibiotik digunakan sebagai terapi penanggulangan pada abses hati.

Tabel 2. Karakteristik obat yang digunakan pasien gangguan fungsi hati di Instalasi Rawat Inap rumah sakit x tahun 2013

Kelas Terapi	Nama Obat	Rute	Frekuensi	Persen % (n=100)
Analgesik Narkotik	Codein	PO	3	3
	Fentanyl	IV	1	1
Analgesik non narkotik	Asetosal	PO	3	1
	Ibuprofen	PO	1	1
	Ketorolac	IV	12	12
	Metamizole	IV	1	1
	Metampiron	PO	7	7
	Parasetamol	PO	21	21
	Tramadol	PO	1	1
Anestetik	Ketamin hidroklorida	IV	1	1
	Midazolam	IV	2	2
Antasida	Al(OH) ₃	PO	12	12
	Al(OH) ₃ dan Mg(OH) ₃	PO	2	2
Antitukak	Lansoprozol	PO	1	1
	Omeprazole	IV	6	6
	Pantoprozole	IV	7	7
	Ranitidine	IV	45	45
	Sukralfat	PO	16	16
	Magaldrat	PO	1	1
Antialergi	Difenhidramin	IV	1	1
Antiangina	Isosorbide dinitrate	PO	3	3
Antiansietas	Alprazolam	PO	3	3
	Amitriptilin	PO	2	2
	Diazepam	PO	1	1
Antibiotik	Amikasin sulfat	IV	3	3
	Ampisilin	IV	1	1
	Amoksisilin	IV	1	1
	Ciprofloksasin	IV/PO	7	7
	Gentamisin	IV	2	2
	Kloramfenikol	IV	1	1
	Kotrimoxazol	PO	3	3
	Metronidazole	IV	12	12
	Neomisin	IV	1	1
	Sefotaksim	IV	3	3
	Seftazidim	IV	14	14
	Seftriaxone	IV	43	43
	Vankomisin	IV	1	1
	Mupirosin	Topikal	1	1
Antidiabetik	Insulin aspart	IV	2	2
	Insulin glargin	IV	1	1
Antidiare	Atapulgit	PO	4	4
	Lactobacillus	PO	1	1
	Loperamide	PO	2	2

Lanjutan (Tabel 2)

Kelas Terapi	Nama Obat	Rute	Frekuensi	Persen % (n=100)
Antidislipidemia	Atorvastatin	PO	1	1
	Kolesteramin	PO	1	1
	Simvastatin	PO	6	6
Antiektzem	Betametasone	Topikal	1	1
Antiemetik	Ondansentron	IV	1	1
	Dimenhidrinat	PO	1	1
	Domperidon	PO	5	5
	Metoclorpramide	IV	14	14
Antikonvulsi	Natrium Fenobarbital	IV	1	1
Antifungi	Fluconazol	IV	2	2
	Miconazole	Topikal	2	2
	Nystatin	PO/IV	2	2
Antihipertensi	Amlodipin	PO	2	2
	Kaptopril	PO	9	9
	Klonidin	PO	3	3
	Irbesartan	PO	2	2
	Propanolol	PO	28	28
	Terazosin Hidroksida	PO	1	1
	Diltiazem	PO	1	1
Antihipertensi/ Diuretik	Hidroklortiazide	PO	1	1
	Spironolacton	PO	35	35
	Furosemid	PO/IV	29	29
Antiplatelet	Klopidogrel	PO	3	3
Antimigran	Ergotamin	PO	1	1
Antipasmodik	Hiosin –N-butilbromida	IV	1	1
Antipirai	Allopurinol	PO	2	2
Ekspektoran Glikosida Jantung Hemostatik	Ambroksol	PO	1	1
	Digoxin	PO	1	1
	Asam traneksamat	IV	9	9
Hepatoprotektor	Ursodeoxycholic	PO	1	1
Kortikosteroid	Dexamethasone	IV	6	6
	Metil prednisolone	IV	2	2
Kolagagum	Lactulosa	PO	3	3
Laksatif	Bisakodil	PO	14	14
Larutan Elektrolit	Isoleusin	IV	4	4
	Kapsul garam	PO	7	7
	Kcl	IV	2	2
	Na,Cl,glukosa,dll	IV	1	1
Mineral	L-leusin, L-isoleusin,dll	IV	1	1
	Asam amino	IV	19	19

Lanjutan (Tabel 2)

Kelas Terapi	Nama Obat	Rute	Frekuensi	Persen % (n=100)
	Asam aminoesensial	IV	1	1
	Asam Folat	PO	17	17
	Ca Gluconas	IV	11	11
	CaCO ₃	PO	16	16
	Kalium klorida	PO	5	5
	Kalium L-aspartat	PO	6	6
	Ca ⁺ , K ⁺ , Na ⁺ , Cl ⁻ , asetat	IV	4	4
Multivitamin	Vit A, B1, B2, B6, B12, C, D, dll	PO	1	1
	Vit A,D3,E,C, dll	PO	3	3
	Lesitin, vit B1,B2, dll	PO	1	1
Suplemen	Curcuma	PO	33	33
	Kalsium polistirena sulfonat	PO	2	2
	Metionin	PO	2	2
	PPC, Sylmarin phytosome	PO	4	4
	Silybin fosfolipid	PO	2	2
	Ketoisoleusin calcium, dll	PO	2	2
Tonikum	Kafein	PO	1	1
Vasodilator	Siticolin	IV	1	1
Vitamin	A	PO	6	6
	B1	PO	3	3
	B12	IV	3	3
	B6	PO	1	1
	C	PO	1	1
	D	PO	6	6
	E	PO	7	7
	K	IV	38	38
	B. komplekx	PO	42	42
Lain-lain	Ekstrak citrussinensis	PO	1	1

Namun 95 pasien yang tidak terkena abses hati tetap digunakan antibiotik sebagai pilihan terapi. Pemilihan antibiotik sebagai terapi didasarkan pada penyerta penyakit lain yang dialami pasien.

Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah seftriaxone, seftazidime. Kedua obat ini termasuk antibiotik golongan sefalosforin. Obat ketiga terbanyak yang digunakan adalah metronidazole. Terapi obat kedua yang digunakan adalah vitamin, multivitamin, dan mineral. Vitamin yang digunakan diantaranya A,D,E,K,C, dan B kompleks. Multivitamin dan mineral merupakan terapi penunjang pasien gangguan fungsi hati karena umumnya penyakit hati menimbulkan gejala seperti lemas, lelah, dll sehingga diperlukan suplemen vitamin dan mineral (Depkes RI, 2007). Kurangnya vitamin yang masuk didalam tubuh pada pasien penyakit hati mungkin terjadi karena kurangnya asupan makanan dan gizi yang kurang.

Penggunaan diuretik pada pasien penyakit hati bertujuan untuk mengurangi edema pada hati yang mengalami ketidaknormalan fungsi. Terapi pengobatan pada pasien

penyakit hati, untuk menunjang kesembuhan sehingga diperlukan juga obat golongan kolagogum, kolelitolitik, dan hepatic protector. Golongan obat ini digunakan untuk melindungi hati dari kerusakan yang lebih berat akibat penyakit hati.

Kajian obat

Dari hasil penelitian yang dilakukan, diketahui bahwa beratnya kerusakan fungsi hati dan komplikasi yang terjadi dapat menyebabkan terapi yang diterima pasien begitu kompleks dan banyak. Saat penyakit hati berkembang, perubahan fungsi normal hati dan kerusakan hati semakin meningkat. Dari data rekam medik, diketahui bahwa pasien dengan gangguan fungsi hati masih diberikan obat penginduksi penyakit hati. Dari 100 pasien, obat-obatan yang diberikan sebagai terapi penunjang kesembuhan penyakit sebanyak 702 jenis dengan rata-rata penggunaan setiap pasien adalah 7 jenis obat. Obat yang dapat menginduksi kerusakan hati yang masih digunakan berjumlah 248 jenis obat dengan presentase 35,32% penggunaan obat. Penggunaan obat penginduksi kerusakan hati seharusnya tidak diberikan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati karena penyakit hati yang dialami atau adanya virus sistemik dapat meningkatkan kerentanan terjadinya kerusakan hati oleh obat (Tajiri *and* Shimizu, 2008). Dari hasil pengolahan data terdapat 28 jenis obat penginduksi kerusakan hati yang masih digunakan oleh pasien.

Ranitidine merupakan golongan histamine reseptor (H₂) antagonis (RAS) yang tergolong *inducer idiosyncratic hepatotoksik*. Secara umum ranitidin dapat meningkatkan nilai SGPT. Efek ranitidine terhadap hati akan memperluas kerusakan hati dan telah terjadi kematian di beberapa individu (Deng *et al.*, 2009). Pada pasien lanjut usia dan memiliki gangguan fungsi hati, ranitidine harus digunakan secara hati-hati (Ehrenpreis, 2001). Dosis ranitidine adalah 150 mg dan dosis maksimal 6 gram per hari (BPOM RI, 2008).

Mekanisme pantoprazole, lansoprazole, siticolin tidak diketahui secara pasti dalam peningkatan SGPT, SGOT, dan Gamma Gt. Lansoprazol dan pantoprazole dimetabolisme oleh hati CYP2C19 (Thomson & Shaffer, 2012). Siticolin dimetabolisme dalam dinding usus dan hati (Conant & Schauss, 2004). Kemungkinan karena obat-obat tersebut dimetabolisme dalam hati sehingga dapat menyebabkan kerusakan dalam hati.

Menurut Navarro (2006), omeprazole dan allopurinol termasuk salah satu obat yang dapat menyebabkan hepatoseluler. Dicurikan dengan dapat meningkatkan nilai SGPT. Omeprazole dimetabolisme oleh enzim hati sitokrom P450 (Gonzales *et al.*, 2003).

Tabel 3. Presentase jumlah pasien gangguan fungsi hati yang menggunakan obat penginduksi penyakit hati di Instalasi Rawat Inap rumah sakit x tahun 2013

Kelas Terapi	Nama Obat	Akibat	Jumlah	Persen % (n=100)
Antitukak	Ranitidine	↑ SGPT (Deng <i>et al</i> , 2009)	45	45
	Omeprazole	Hepatoseluller (Navarro, 2006)	6	6
	Pantoprazole	↑ SGPT (Husseun <i>et al</i> , 2008)	7	7
	Lansoprozol	↑ Gamma GT, SGPT (Thomson & Shaffer, 2012)	1	1
Antibiotik	Amoxicilin	Kolestatis (Navarro, 2006)	1	1
	Seftriaxone	Kolestasis, Hepatitis (NBJL, 2013)	43	43
	Seftazidime	Kolestatis (Costinela&Mihai, 2012)	14	14
	Sefotaksim	Kolestatis (Tibesar <i>et al</i> , 2014)	3	3
	Kloramfenikol	Hepatitis (Tandon, 2012)	1	1
Analgesik non Narkotik	Parasetamol	Hepatoseluller (Larson, 2005)	21	21
Antidislipidemia	Simvastatin	Hepatotoksisitas (Navarro, 2006)	6	6
	Atorvastatin	Hepatotoksisitas (Navarro, 2006)	1	1
Antiemetik	Methoclorpramide	Kolestatis (Tandon, 2012)	14	14
Antidiare	Loperamide	Kolestatis, Hepatitis (Mims, 2008)	2	2
Antiansietas	Diazepam	Kolestatis, Hepatitis (Andreasen <i>et al</i> , 1976)	1	1
	Amitriptilin	Kolestatis, Hepatitis (Navarro, 2006)	2	2
Antihipertensi	Amlodopin	Kolestatis, Hepatitis(Zinsser <i>et al</i> ,2004)	2	2
	Irbesartan	Hepatitis (Vatansever <i>et al</i> , 2012)	2	2
	Kaptopril	Kolestasis(Navarro, 2006)	9	9
Antihipertensi/ Diuretik	Hidroklortiazide	Kolestasis(Arinzon <i>et al</i> , 2004)	1	1
	Furosemide	Enselopati hepatic (Gerber <i>et al</i> , 2000)	29	29
	Spironolactone	Kolestatis (Depkes RI, 2007)	35	35
Antiplatelet	Klopidogrel	Kolestasis Hepatitis (Navarro, 2006)	3	3
Kortikosteroid	Metil prednisolone	Hepatitis (Gutkowski <i>et al</i> , 2011)	2	2
Vasodilator	Siticolin	↑SGPT, SGOT (Conant <i>et al</i> , 2004)	1	1
Antiangina	Diltiazem	Kolestatis, Hepatitis (Mims, 2008)	1	1
Antiepilepsi	Na Fenobarbital	Kolestatis, Hepatitis (Murray <i>et al</i> , 2008)	1	1
Antipirai	Allopurinol	Hepatoseluler (Navarro, 2006)	2	2

Metabolisme parasetamol berlangsung dihati dan dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah pada sel hati dan nekrosis tubular ginjal. Konsentrasi SGPT dan SGOT dapat dijadikan patokan pengukuran (Whitcomb & Block, 1994). Metabolit toksik seperti N-asetil-p-benzokuinon-imin(NAPQI) pada proses metabolismenya (Kaplowitz, 2007).

Parasetamol dimetabolisme pada hati, apabila digunakan secara berlebihan maka parasetamol dapat menyebabkan gagal hati fulminan, gagal hati akut dan transplasi hati (Larson, 2005).

Atorvastatin dan simvastatin dapat berakibat hepatotoksitas atau kerusakan sel hati apabila digunakan oleh pasien gangguan fungsi hati tanpa ada penyesuaian dosis. Atorvastatin diketahui dapat meningkatkan secara signifikan transaminase menjadi 3x batas normal (Grimbert *et al*, 2006). Pemakaian metil prednisone dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati parah. Sebuah kasus melaporkan metil prednisone dosis tinggi menyebabkan hepatitis akut (Gutkowski *et al*, 2011). Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai irbesartan dan dari hasil menunjukkan bahwa irbesartan dapat memicu kerusakan hati hepatitis dilihat dari nilai tes fungsi hati (Vatansever *et al*, 2012). Namun kloramfenikol salah satu obat yang dieksresi dan didetoksifikasi oleh hati sehingga berpotensi menimbulkan efek beracun pada pasien gangguan fungsi hati dan perlu dihindari pemakaiannya (Tandon, 2012). Mekanisme irbesartan dan kloramfenikol secara pasti dalam menyebabkan hepatitis belum ditemukan secara pasti.

Seftazidime dan sefotaksim termasuk antibiotik golongan sefalosporin, untuk golongan antibiotik sefalosporin banyak dikaitkan dengan disfungsi hati termasuk kolestasis. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan spironolactone pada pasien penyakit hati dapat menyebabkan kolestatis karena adanya kesamaan struktur antara spironolactone dan steroid. Pada pasien yang mengalami sirosis, spironolactone dapat memperburuk ensefalopati hati, resiko akan menjadi berat apabila digunakan bersamaan dengan diuretik lainnya. Spironolactone dapat digunakan sebagai tata laksana terapi untuk penyakit komplikasi sirosis. Dosis penggunaan spironolactone dapat diturunkan apabila tetap menggunakannya sebagai tata laksana terapi penyakit hati, terus dilakukan pemantauan dan pengawasan kadar obat (Depkes RI, 2007).

Peningkatan kadar dalam plasma merupakan efek samping dari penggunaan methoclopramide terhadap pasien penyakit hati (Magueur, 1991). Hepatotoksitas pada penggunaan klopidothrel jarang terjadi. Mekanisme hepatotoksitas klopidothrel masih belum jelas namun bukan karena pengaruh dosis (Monteiro, 2011). Amoxicillin termasuk salah satu obat penginduksi hati yang dapat mengakibatkan kolestatis. Mekanisme hepatotoksitas yang disebabkan oleh amoxicillin masih belum jelas (Fontana, 2005). Didapatkan peningkatan nilai tes fungsi hati setelah penggunaan hidrothlazide. Penggunaan hidrothlazide dihentikan karena dianggap menginduksi terjadinya

kolestasis (Arinzon, Alexander & Barner, 2004). Namun efek samping yang ditemukan dalam penggunaan kaptropil dapat menyebabkan kolestatik (Friedman, 2008).

Amlodipine dimetabolisme di hati. Hepatotoksisitas berat dengan kolestatik tanpa nekrosis ditunjukkan setelah penggunaan amlodipine (Zinsser, Wyss and Rich, 2004). Kurva eliminasi diazepam setelah pemberian 10 mg pada sembilan pasien sirosis hati dan empat pasien tanpa penyakit hati. Didapatkan hasil bahwa $t_{1/2}$ diazepam meningkat 5 kali lipat pada pasien dengan sirosis (164 jam : 32,1 jam) (Andreasen *et al*, 1976). Seftriaxone dapat dikaitkan dengan hepatitis dan kolestatik karena dilihat dari hasil profil farmakologisnya (NBJL, 2013). Seftriaxone boleh digunakan sebagai terapi perawatan penyakit kerusakan hati dengan pengurangan dosis (BPOM RI, 2008).

Phenobarbital na salah satu obat yang dapat berakibat hepatotoksisitas dan kolestatik pada pasien penyakit hati. Tidak normalnya enzim pada hati berhubungan dengan penggunaan obat ini yang menyebabkan hepatotoksisitas. Setelah penggunaan amitriptyline didapatkan hasil SGPT dan SGOT sangat tinggi, dari hasil ini disimpulkan bahwa peningkatan ini dikarenakan hepatitis C (Fancher, Kamboj, and Onate, 2007). Terapi furosemide bertujuan untuk mengurangi edema pada pasien (Depkes RI, 2007). Namun selain sebagai pengobatan furosemide dapat menyebabkan *enselopati hepatic* dengan cara induksi *hypokalemia* dan *alkalosis metabolic* dimana alkalosis dapat memicu difusi ammonia non ionic dan amin lainnya kedalam system syaraf pusat (Gerber *et al.*, 2000).

Pemberian obat penginduksi hati terhadap pasien gangguan fungsi hati perlu dilakukan khusus seperti penentuan regimen dosis, perpanjangan frekuensi penggunaan obat, penambahan zat lain yang dapat mengurangi efek toksik dan perlu dilakukan pengawasan parameter fungsi hati (Dipiro, 2005).

Table 4. Daftar obat terapi utama penyakit hati yang dapat menyebabkan penyakit hati

Nama Obat	Fungsi	Akibat	Penatalaksanaan
Spironolactone	Komplikasi sirosis hati (Asites)	Kolestasis	Dosis 100-600 mg
Furosemide	Komplikasi sirosis hati (Asites)	Enselopati Hepatik	Dosis 40-160 mg
Sefotaksime	Komplikasi sirosis hati	Kolestasis	Dosis IV 1-2 g / 8-12 jam
Seftriaxone	Komplikasi sirosis hati	↑ SGPT, SGOT	Dosis IM/IV 1-2 g 1x sehari

Penggunaan obat penginduksi hati untuk pasien dengan gangguan fungsi hati perlu dipantau dan diperhatikan melihat bahaya yang ditimbulkannya. Dari hasil penggunaan obat, terdapat beberapa obat yang menjadi terapi utama pengobatan penyakit hati namun

memiliki efek lain sebagai penginduksi penyakit hati. Obat-obatan ini tidak harus dihindari, cukup dilakukan pemantauan dan penyesuaian dosis yang tepat.

KESIMPULAN

Kesimpulan

Dari 100 pasien gangguan fungsi hati di sebuah rumah sakit x pada tahun 2013 sebanyak 702 obat yang digunakan oleh pasien dan sebanyak 248 atau 35,3% Obat penginduksi kerusakan hati yang masih digunakan

1. Jenis terbanyak obat penginduksi kerusakan hati yang digunakan adalah ranitidine, seftriaxone spironolactone, furosemide dan parasetamol

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian obat penginduksi kerusakan hati terhadap pasien gangguan fungsi hati dilihat dari parameter tes fungsi hati

DAFTAR ACUAN

Aithal, P.G., Day, C.P., 1999, The Natural History of Histologically Proved Drug Induced Liver Disease. *GUT*, 44:731–735. Badan POM RI, 2008, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Jakarta.

Andreasen, P.B., Handel, J., Greisen, G., Hvidberg, E.F., 1976, Pharmacokinetics of diazepam in disorder liver function, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 10:115-120

Arinzon, Z., Arinzon, P., Berner, Y., 2004, Hydrochlorothiazide induced hepato-cholestatic liver injury, *Age and Ageing*, 1-2

Badan POM RI, 2008, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Jakarta.

Conant, R., Schauss, A.G., 2004, Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature, *Alternative Medicine Review*, 9:17-31.

Deng, X., James P. Luyendyk, Patricia E. Ganey, and Robert A. Roth. 2009. Inflammatory Stress and Idiosyncratic Hepatotoxicity: Hints from Animal Models. *Pharmacological Reviews*. Vol. 61, No. 3.

Depkes RI, 2007, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L. M., 2005. *Pharmacotherapy Handbook Sixth*. McGraw-Hill Company. USA

Ehrenpreis, S., Ehrenpreis E.D., 2001, *Clinician's handbook of Prescription Drugs*: McGraw-Hill Companies.

- Fancher, T.L., Kamboj, A., Onate, J., 2007, Patients' elevated LFT results can indicate hepatocyte injury, cholestasis, or both, *Current Psychiatry*, 6(5): 61-68
- Fontana, B.J., Shakil, O., Greenson, J.K., Boyd, I., & Lee, W.M., 2005, Acute Liver Failure Due to Amoxocillin and Amoxicillin/Clavulanate, *Digestive Diseases and Sciences*, 50(10);1785-1790.
- Friedman, S.L., 2008, *Clinins in Liver Disease*, Division of liver diseases, NewYork.
- Gerber, T., Schomerus, H., 2000, *Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: pathogenesis, diagnosis, and management*. *Drugs*; 60(6): 1353-7
- Grimbert, S., Pessayre, D., Degott C., Benhamou, J.P., 2006, Acute hepatitis induced by HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin. *Digest Dis Sci.*; 39: 2032–2033.
- Gutkowski, K., Chwist, A., Hartleb, M., 2011, Liver Injury Induced by High-Dose methylprednisolone Therapy : A Case Report and Brief Review of the Literature. *Hepat Mon.* 11(8): 656-61.
- Guy, J. & Peters, M. G., 2013, Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes, *Gastroenterology and Hepatology*, 9, 10.
- Isabel, M., et al, 2008, *Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice* *Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice*, Agencia Espan~ola del Medicamento and from the Fondo de Investigacio' n Sanitaria.
- Kaplowitz, N., 2007, *Drug-Induced Liver Disease*. Second Edition. Informa Healthcare USA, Inc. New York. 1-717.
- Larson, A.M., et al. 2005. *Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study*. *Hepatology*. 42:1364-1372.
- Lu F.C., 1995. *Toksikologi Dasar: Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Risiko*, Edisi ke-2. Jakarta: UI press.
- Magueur, R., Hagege, H., Attali, P., Singlas, E., Etienne, J.P., & Taburet, A.m., 1991, Pharmacokinetics of Metoclopramide in Patients with Liver Cirrhosis, *Br J clin Pharmac*, 31;185-187.
- Navarro, VJ., dan Senior, J.R., 2006, Drug Related hepatotoxicity, *N England Journal Med*, 354, 731.9
- Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 2013, *Ceftriaxone and Hepatitis*, Nederlands Bijwerkinged Centrun Nederland Pharmacovigilance Center.
- Oktaviani, I., 2012, Aspek Farmakokinetik Klinik Obat-Obatan yang Digunakan Pasien Sirosis Hati di Bangsal Interne RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Oktober 2011-Januari 2012, *Laporan Penelitian*, Padang.

- Setiabudy, R., 1979, *Hepatitis Karena Obat*, Cermi Dunia Kedokteran, 15: 8-12.
- Sonderup, M.W., 2006, Drug Induced Liver Injury is a Significant Cause of Liver Disease, Including Chronic Liver, *Drug Induced Liver Injuries*, 29(6).
- Tajiri K and Shimizu Y. 2008. Practical Guidelines for Diagnosis and Early Management of Drug-Induced Liver Injury. *World J Gastroenterol*. 14(44): 6774–6785
- Tandon, R.K., 2012, Prescribing in patients with liver disease, *Medicine Update*. 22, 294-297.
- Thomson, A.B.R., Shaffer, E.A., 2012, First Principles of Gastroenterology: the Basis of Disease and an Approach to Management, *Gastroenterology*, 142:525.
- Vatansever, S., 2012, Irbesartan-induced autoimmune hepatitis, *akademik gastroenteroloji dergisi*, 11 (1): 35-38.
- Whitcomb, D.C & Block, G.D. 1994. Association of Acetaminophen Hepatotoxicity with Fasting and Ethanol Use. *JAMA*, 272: 1845–50.
- Zinsser, P., Wys, B.M., Rich, P., 2004, Hepatotoxicity induced by celecoxib and amlodipine, *Swiss Med Wkly*, 134:201